

IB/05/00544



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

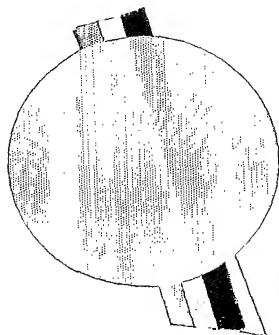


Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000386 ✓

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
 depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
 risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

**PRIORITY
 DOCUMENT**
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li..... 27. MAG. 2005



IL FUNZIONARIO

Paola Giuliano
 Dr.ssa Paola Giuliano

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

MI 2004 A 0 0 0 3 8 6

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N° _____



A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	GIULIANI S.P.A.		
NATURA GIURIDICA (PF / PG)	A2	PG	COD.FISCALE PARTITA IVA	A3 00752450155
INDIRIZZO COMPLETO	A4	MILANO		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF / PG)	A2		COD.FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			

B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)
INDIRIZZO	B1	
LOCALITA' / PROVINCIA	B2	
	B3	

C. TITOLO

C1	COMPOSIZIONE PER REGOLARE IL TROFISMO DE I FOLLICOLI PILIFERI E LA PRODUZIONE CUT ANEA DI SEBO E SUO UTILIZZO NELLA ALOPEC IA ANDROGENETICA
----	---

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	GIULIANI GIAMMARIA
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	BENEDUSI ANNA
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	BELLINIA SALVATORE
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	RINALDI FABIO
NAZIONALITA'	D2	

E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI

G1	
FIRMA DEL / DEI RICHIEDENTE / I	<i>[Signature]</i>

MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

L'AE SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI, CONSAPEVOLE/I DELLE SANZIONI PREVISTE DALL'ART.76 DEL D.P.R. 28/12/2000 N.455.

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME:	I1 472BM GIULI MAURIZIO ED ALTRI;
DENOMINAZIONE STUDIO	I2 Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.
INDIRIZZO	I3 V.Borgonuovo 10
CAP / LOCALITA' / PROVINCIA	I4 20121 Milano
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1 LETTERA D'INCARICO SEGUIRA'

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N.ES.ALL.	N.ES.RIS.	N.PAG.PER ESEMPLARE
PROSPETTO A. DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	1		38
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE. 2 ESEMPLARI)			
DECLARAZIONE D'INVENTORE	1	1	
DOCUMENTI DI PRIORITA' CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			

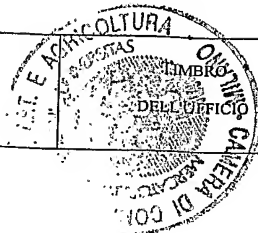
LETTERA D'INCARICO	(SI/NO)
	NO
PROCURA GENERALE	NO
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	NO

ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)	A	DUECENTONOVANTUNO/80
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	SI	
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITA' AL PUBBLICO? (SI/NO)	NO	
DATA DI COMPILAZIONE	2/03/2004	

IA DEL/DEI
CHIEDENTE/I

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A0 00386 ✓	
C.C.I.A.A. DI	MILANO	
IN DATA	2/03/2004 ✓	COD. 15
LA PRESENTE DOMANDA, CORREDATA DI N.	00	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	FOGLI AGGIUNTIVI, PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRA RIPORTATO.	
IL DEPOSITANTE	L'UFFICIALE ROGANTE	
		



CORTONESTI MAURIZIO

PROSPETTO MODULO A

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA:

MI 2004 A000386

DATA DI DEPOSITO:

02 MAR. 2004

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO ;

GIULIANI SPA
con sede in MILANO

C. TITOLO

"Composizione per regolare il trofismo dei follicoli piliferi e la produzione cutanea di sebo e suo utilizzo nella alopecia androgenetica".

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA

O. RIASSUNTO

La presente invenzione concerne una composizione per regolare il trofismo dei follicoli piliferi e la produzione cutanea di sebo nonché il suo utilizzo nella alopecia androgenetica, comprendente l'associazione sinergica di un estratto da Boehmeria Nippononivea (o nippononivea) con un composto che agisce a livello delle strutture cheratiniche epiteliali scelto tra selezionati composti donatori di zolfo ed antiossidanti. La composizione dell'invenzione è idonea per l'applicazione topica e/o la somministrazione orale.

P. DISEGNO PRINCIPALE



FIRMA DEL / DEI
RICHIEDENTE / I

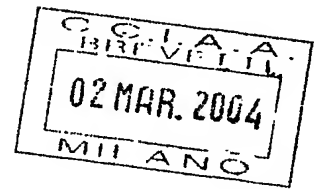
[Firma]

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale

a nome: GIULIANI S.p.A.

di nazionalità: italiana

con sede in: Milano



MI 2004 A0 00386

La presente invenzione si riferisce ad una composizione per regolare il trofismo dei follicoli piliferi e la produzione cutanea di sebo ed al suo utilizzo nella alopecia androgenetica.

In particolare la presente invenzione si riferisce a integratori alimentari e composizioni per l'applicazione topica a base di un estratto vegetale da una pianta selezionata che in combinazione con altri principi attivi antiossidanti esercita un'azione di regolazione sulla produzione cutanea di sebo e sul trofismo delle strutture cheratiniche quali peli e capelli.

I problemi estetici relativi alla cute seborroica in cui l'eccessiva produzione di sebo determina o accelera anche la caduta di capelli hanno notoriamente assunto sempre una maggiore rilevanza nella moderna società.

Infatti, un'elevata percentuale di popolazione giovanile è affetta da problemi estetici causati da seborrea, acne, foruncolosi al viso, eccessiva untuo-

sità dei capelli accompagnata da diradamento e assottigliamento degli stessi. L'elevata sensibilità a questi problemi estetici della popolazione giovanile ma non solo di essa, ha determinato un aumento della richiesta di prodotti che possano ridurre l'eccessiva produzione corporea di sebo da parte delle ghiandole sebacee determinando un miglioramento dell'aspetto esteriore dell'individuo.

Conseguentemente l'industria cosmetica e farmaceutica ha sviluppato in tempi recenti un'ampia gamma di prodotti, principalmente volti all'applicazione topica, idonei a trattare l'eccessiva produzione di sebo e la perdita di capelli che si presenta spesso come una spiacevole concomitante conseguenza.

E' stato verificato che un'elevata percentuale della popolazione affetta da seborrea presenta anche un concomitante problema di perdita di capelli. Inizialmente si è ritenuto che questo effetto fosse, almeno in parte, determinato da un'azione di soffocamento del bulbo pilifero da parte della sebo secreto in eccesso proprio a livello bulbare.

Studi recenti hanno invece consentito di correlare l'eccessiva produzione di sebo e la perdita dei capelli con una incrementata sensibilità di alcune strutture cutanee ad un enzima, la 5- α -reduttasi. Si

è in particolare verificato che il responsabile principale delle affezioni della pelle caratterizzate da un'eccessiva produzione di sebo è la 5- α -reduttasi, enzima espresso principalmente proprio a livello delle cellule del follicolo. In particolare si è appurato che questo enzima trasforma il testosterone, il principale ormone maschile, nel suo potente derivato diidrotestosterone o DHT, uno dei principali responsabili dell'alopecia androgenetica, del defluvium telogenico e della seborrea.

I follicoli delle aree del cuoio capelluto che sono soggetti a diradamento dei capelli producono infatti alte quantità di questo enzima e quindi alte quantità di DHT. Il DHT a sua volta interrompe il funzionamento normale dei follicoli dei capelli determinando una loro parziale o totale distruzione.

Poiché si è osservato che una diminuita produzione di DHT consente di prevenire un'ulteriore perdita di capelli, determinando nel contempo una ricrescita nelle aree calve o soggette a diradamento, sono stati sviluppati composti che bloccano l'attività della 5- α -reduttasi, determinando una diminuzione nei livelli di DHT.

Attualmente una delle principali sostanze utilizzate principalmente per somministrazione orale ma

anche per l'applicazione topica al fine di bloccare la 5- α -reduttasi di tipo 2, è la finasteride.

Farmaci a base di finasteride hanno trovato un favorevole riscontro e si sono mostrati particolarmente efficaci nel trattare non solo l'alopecia e nel promuovere la ricrescita dei capelli ma vengono anche nel prevenire l'ulteriore diradamento dei capelli nell'incrementarne lo spessore.

La somministrazione di farmaci a base di finasteride non si è però rilevata scevra dal presentare effetti collaterali, anche di una certa gravità, quali riduzione della libido, impotenza, rush cutanei, riduzione del volume spermatico, oltre a influenzare negativamente l'esito di esami diagnostici del PSA. Inoltre, questo farmaco presenta il grave limite di non poter essere assunto dalle donne in particolare da quelle incinta poiché la sua presenza nel circolo sanguigno influenza lo sviluppo dei genitali del feto.

Anche un altro farmaco, il minoxidil, ampiamente utilizzato per via topica nel trattare l'alopecia, non è risultato scevro dal presentare effetti collaterali quali emicrania, ipertensione, eczemi, prurito, vampate di calore, ipertricosi e irsutismo.

Allo stato attuale si sente pertanto l'esigenza



di poter disporre di prodotti ad uso cosmetico o farmaceutico che siano efficaci nel prevenire e trattare la caduta dei capelli, correlata o meno a seborrea, senza che la loro assunzione comporti effetti collaterali rilevanti.

In maniera analoga, nella cura della seborrea e dell'acne, sono stati riscontrati numerosi effetti collaterali determinati dalla prescrizione indiscriminata di farmaci quali antibiotici, cortisonici e derivati dell'acido retinoico

Infatti questi farmaci anche se sono in grado di determinare la regressione dell'acne e, in certi casi una riduzione della produzione cutanea di sebo, possono determinare l'insorgenza di effetti collaterali, talora anche gravi, quali epatopatie, infezioni cutanee, rush cutanei, comparsa di macchie sulla pelle ed altri.

Poiché diversi studi scientifici hanno dimostrato che in molti casi esiste una comune eziologia nello sviluppo di seborrea, acne e perdita di capelli, si è cercato di trattare anche per via sistemica queste affezioni somministrando preparati a base di composti ad azione antiossidante, come ad esempio la vitamina e o il selenio.

Si è però riscontrato che la risposta individua-

le a questi trattamenti è molto variabile e non sempre soddisfacente.

La Richiedente ha ora individuato che è possibile ottenere una risposta individuale soddisfacente ai sopra lamentati problemi combinando un selezionato principio attivo di origine vegetale con uno o più composti che agiscono a livello delle strutture epiteliali, in particolare quelle cheratiniche.

Uno degli scopi precipui della presente invenzione consiste quindi nel fornire una composizione sinergica idonea a regolare la produzione cutanea di sebo ed il trofismo dei follicoli piliferi a base di un principio attivo di origine naturale la cui somministrazione sia sostanzialmente priva di effetti collaterali.

Un altro scopo della presente invenzione consiste nel fornire un integratore orale a base di un'associazione sinergica di principi attivi efficaci nel prevenire e trattare l'alopecia androgenetica o il defluvium telogenico e la correlata eccessiva untuosità dei capelli.

Ancora un altro scopo della presente invenzione consiste nel realizzare una composizione a base di un estratto vegetale combinato con specifici nutrienti che siano idonei nel trattare i disturbi della pelle

caratterizzati da un'eccessiva attivazione delle ghiandole sebacee quali la seborrea e l'acne vulgaris.

Non ultimo scopo della presente invenzione consiste nel realizzare una composizione sinergica idonea a ripristinare il fisiologico trofismo dei follicoli piliferi utilizzabile sia per trattare casi di atrofia bulbare, come nel defluvium telogenico, sia per trattare casi di iperattivazione bulbare come nell'ipertricosi e nell'irsutismo.

Alla luce di questi scopi e di altri ancora che appariranno più evidenti nel seguito della presente descrizione, viene fornita, in accordo ad un primo aspetto dell'invenzione una composizione per regolare la produzione cutanea di sebo e/o il trofismo dei follicoli piliferi, comprendente un'associazione di

- i) un estratto di origine vegetale che inibisca l'enzima 5- α -reduttasi
- ii) un composto che agisce a livello delle strutture epiteliali, in particolare quelle cheratiniche, caratterizzata dal fatto che detto estratto di origine vegetale i) è un estratto da Boehmeria Nippononivea (o Boehmeria Nippononivea) e detto composto che agisce a livello delle strutture cheratiniche epiteliali ii) è scelto tra composti donatori di zolfo,

composti antiossidanti, e loro miscele.

In accordo ad una forma di realizzazione il composto donatore di zolfo è un aminoacido solforato metilsulfonilmetano e/o loro miscele. Convenientemente, detto aminoacido solforato è scelto tra cistina, cisteina o metionina e loro miscele.

Vantaggiosamente composti antiossidanti idonei sono scelti tra composti fenilpropanoidi, flavonoidi, isoprenoidi derivati e loro miscele.

Secondo una forma di realizzazione detti fenilpropanoidi sono scelti tra acido caffeico, idrossitirosolo, acido clorogenico, teupolioside A, teupolioside B, ajuga reptans e loro miscele.

In accordo a forme di realizzazione dell'invenzione:

detti flavonoidi sono scelti tra i flavanoli quercetina, Kaempferolo,

gli isoflavoni sono scelti tra genisteina e daidzeina,

i flavanoli sono preferibilmente catechina,

i flavanoni sono scelti tra naringenina e resveratrolo e loro miscele.

Convenientemente detti isoprenoidi derivati sono scelti tra carotenoidi, tocoferoli, tocotrienoli, saponine e loro miscele. In accordo ad una forma di



realizzazione preferita dell'invenzione, detti composti antiossidanti sono scelti tra composti isoprenoidi, fenilpropanoidi, flavonoidi e loro miscele. E' stato verificato che l'associazione dell'estratto da Boehmeria Nippononivea con i sopra menzionati principi attivi esercita un effetto sinergico di regolazione del trofismo di alcune strutture epiteliali, con particolare riferimento alle ghiandole sebacee ed ai follicoli piliferi. In particolare la somministrazione della composizione dell'invenzione determina una riduzione nella secrezione di sebo con effetti benefici su acne e seborrea ed una regolazione della crescita fisiologica del pelo e del capello, con una ricaduta favorevole su alopecia androgenetica, defluvium telogenico, ipertricosi ed irsutismo.

L'estratto da Boehmeria Nippononivea utilizzato nell'ambito dell'invenzione può tipicamente essere alcolico, idroalcolico, glicerico, acetoneo, essendo preferito l'uso dell'estratto idroalcolico o acetoneo.

Si è infatti riscontrato che con questi due tipi di estrazione è possibile ottenere un prodotto finale particolarmente ricco in sostanze vegetali attive nell'inibire selettivamente l'enzima 5- α -reduttasi, altamente espresso a livello dei follicoli. A questo

effetto di inibizione, cui si accompagna una riduzione del DHT circolante, si accompagna l'effetto di stimolazione e protezione delle strutture epiteliale esercitato dai componenti antiossidanti o donatori di zolfo dell'invenzione.

Vantaggiosamente l'estratto da Boehmeria Nippononivea viene preparato attraverso i processi di estrazione descritti di seguito.

La preparazione dell'estratto acetoneico comprende le seguenti fasi:

- Macerazione delle parti aeree di Boehmeria nippononivea con una quantità di solvente in rapporto tra 1:10 e 1:30 con il peso della droga da estrarre
- Separazione del solido dal liquido e lavaggio del residuo con una quantità addizionale di solvente
- Concentrazione ed evaporazione fino a secchezza dell'estratto

La preparazione dell'estratto idroalcolico comprende le seguenti fasi:

- Triturazione fine delle foglie e delle parti aeree di Boehmeria nippononivea
- Determinazione del contenuto di acqua ed aggiunta di alcool etilico in modo da avere un rapporto droga/solvente in peso pari a circa 1:10.

Estrazione, ripetuta due o tre volte fino ad esaurimento.

rimento del materiale da estrarre

- Filtrazione e concentrazione dell'estratto mediante evaporazione del solvente
- Eventuale essiccamento dell'estratto.

La composizione sinergica dell'invenzione trova utilizzazione sia nell'applicazione topica, sia in quella sistemica e si dimostra efficace nel prevenire e/o trattare le affezioni causate da un'eccessiva produzione di sebo quale l'acne, seborrea, foruncolosi, e le affezioni causate dall'attività della 5- α -reduttasi, quali alopecia androgenetica, defluvium telogenico, diradamento dei capelli ed anche ipertricosi e/o irsutismo.

La composizione dell'invenzione è risultata particolarmente idonea nel trattamento dell'alopecia androgenetica.

Le composizioni per l'applicazione topica dell'invenzione possono presentarsi sia nella forma liquida come lozioni, soluzioni sia in quella solida come gel, crema, unguento, pomata, maschere, cerotti transdermici a rilascio protratto.

Convenientemente, le composizioni per l'applicazione locale dell'invenzione possono comprendere additivi comunemente utilizzati nelle preparazioni cosmetiche o farmaceutiche per l'uso locale,

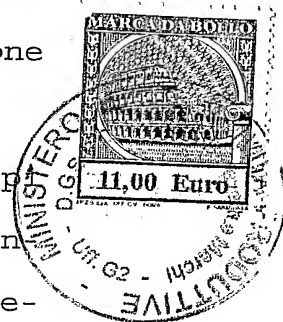
quali conservanti, agenti battericidi, stabilizzanti, emulsionanti, tamponi, coloranti ed altri eccipienti comunemente utilizzati nelle tecniche di preparazione cosmetiche / farmaceutiche.

Nel caso della formulazione liquida, i principi attivi sinergici dell'invenzione possono essere convenientemente disciolti in un veicolo liquido cosmeticamente / farmaceuticamente accettabile quale acqua, alcool, soluzione idroalcolica, glicerica ed altri tipi idonei per l'applicazione locale.

A titolo di esempio, le composizioni dell'invenzione in forma liquida sono preparate dissolvendo le frazioni vegetali estratte idrosolubili in acqua e le rimanenti frazioni in alcool, per poi riunire le diverse frazioni sotto agitazione. La miscela risultante può quindi essere tamponata per raggiungere un intervallo di pH convenientemente selezionato tra 5 e 7 in maniera da essere compatibile con il pH della pelle per poi essere filtrata e confezionata in idonei recipienti quali bottigliette o fiale.

La composizione ad uso locale dell'invenzione trova utilizzo per applicazione, in un quantitativo efficace, direttamente sulla regione corporea interessata dalla affezione da trattare.

Ad esempio nel trattamento dell'alopecia andro-



genetica viene applicato una lozione a base dei principi attivi dell'invenzione direttamente sul cuoio capelluto una o più volte al giorno convenientemente per cicli della durata di 2-3 mesi alternati da periodi di riposo.

In maniera similare una composizione in forma di crema può essere applicata una o più volte al giorno sul viso di un soggetto affetto per esempio da seborrea o acne, sino alla remissione della affezione.

Nel caso della formulazione solida o semisolida, i principi attivi sinergici dell'invenzione sono dispersi in veicoli cosmeticamente / farmaceuticamente accettabili, comunemente utilizzati per l'applicazione locale.

L'applicazione della composizione dell'invenzione in forma di crema comporta una riduzione della secrezione di sebo da parte delle ghiandole sebacee che è visibile dopo pochi giorni di trattamento come una riduzione dell'untuosità della superficie corporea trattata.

Le composizioni dell'invenzione per l'uso sistemico possono essere realizzate in forma di compresse, capsule, soluzioni liquide ed in forme per il rilascio controllato dei principi attivi.

La preparazione per la somministrazione orale

dell'invenzione sono realizzate secondo le comuni tecniche di preparazione dei prodotti dietetici e o farmaceutici, aggiungendo uno o più veicoli fisiologicamente accettabili ai principi attivi sinergici. Sono quindi utilizzati veicoli fisiologicamente accettabili in miscela con idonei conservanti, stabilizzanti, eccipienti, veicolanti ed aromatizzanti.

Tipicamente, nella composizione dell'invenzione i principi attivi sinergici dell'invenzione sono presenti in quantitativi variabili, tipicamente compresi tra lo 0,001% in peso ed il 10% in peso, più preferibilmente tra lo 0,1 ed il 5% in peso.

Secondo un altro aspetto dell'invenzione viene fornito un metodo di trattamento cosmetico che comprende l'applicazione locale, a livello del cuoio capelluto o del viso, di un quantitativo efficace di una composizione sinergica precedentemente descritta.

In accordo ad un'altra forma di realizzazione viene fornito un metodo per regolare la produzione cutanea di sebo e il trofismo dei follicoli piliferi comprendente la somministrazione di un integratore dietetico del tipo precedentemente descritto ad un soggetto in necessità di trattamento.

I seguenti esempi sono forniti a mero scopo illustrativo della presente invenzione e non devono es-

sere intesi in senso limitativo dell'ambito di protezione come risulta dalle accluse rivendicazioni.

ESEMPI

ESEMPIO 1

Uso Sistemico

Integratore a base di Boehmeria e antiossidanti isoprenoidi derivati (carotenoidi, tocoferoli tocotrienoli saponine):

Integratore in compresse atto a ridurre i danni a livello delle strutture cheratiniche da stress ossidativo dovuto ai raggi solari.

Ogni compressa contiene:

Spermidina tricloridrato	0.50 mg
Calcio pantotenato	9 mg
d-Biotina	0.150 mg
Boehmeria nipononivea	100 mg
Ajuga reptans	5 mg
Beta carotene	7.2 mg
Ubidecarenone	10.0 mg
Zinco aminoacido chelato	7.5 mg
Rame aminoacido chelato	1.20 mg
Acido folico	0.30 mg
Cellulosa microcristallina	17.0 mg
Calcio fosfato bibasico biidrato	62.0 mg
Idrossipropilmetilcellulosa	80.0 mg

Magnesio stearato 7.90 mg

Biossido di silicio 1.70 mg

ESEMPIO 2

Integratore dietetico a base di Boehmeria e composti donatori di zolfo (amminoacidi solforati, metilsulfonilmetano) in compresse, idonee nel ridurre carenze alimentari:

ogni compressa contiene:

Metionina 300 mg

Spermidina tricloridrato 0.50 mg

Calcio pantotenato 9 mg

d-Biotina 0.150 mg

Boehmeria nipononivea 100 mg

Ajuga reptans 5 mg

Zinco aminoacido chelato 7.5 mg

Rame aminoacido chelato 1.20 mg

Manganese aminoacido chelato ... 2.25 mg

Vitamina B6 3.0 mg

Acido folico 0.30 mg

Cellulosa microcristallina 17.0 mg

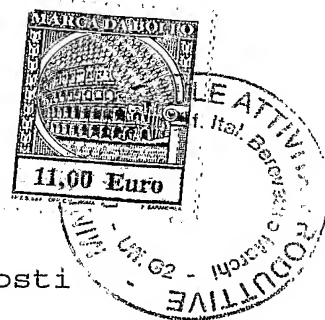
Calcio fosfato bibasico biidrato 62.0 mg

Idrossipropilmetilcellulosa 80.0 mg

Magnesio stearato 7.90 mg

Biossido di silicio 1.70 mg

ESEMPIO 3



Integratore a base di Boehmeria e antiossidanti della famiglia dei fenilpropanoidi (acido caffeico, idrositirosole, acido clorogenico, ajuga) in compresse con funzione antinvecchiamento.

Ogni compressa contiene:

Spermidina triclorigrato	0.50 mg
CALcio pantotenato	9 mg
d-Biotina	0.150 mg
Boehmeria nipononivea	100 mg
Ajuga reptans	5 mg
Zinco aminoacido chelato	7.5 mg
Rame aminoacido chelato	1.20 mg
Acido folico	0.30 mg
Cellulosa microcristallina	17.0 mg
Calcio fosfato bibasico biidrato	62.0 mg
Idrossipropilmetilcellulosa	80.0 mg
Magnesio stearato	7.90 mg
Biossido di silicio	1.70 mg

ESEMPIO 4

Integratore a base di Boehmeria e flavonoidi (la famiglia dei flavonoidi comprende: flavonoli , quercetina e Kaempferolo, - isoflavoni, genisteina e daidzeina - flavanoli, catechina , - flavanoni, naringenina e resveratrolo) in compresse. L'integratore è particolarmente indicato per l'alopecia androgenetica

ed il defluvium telegenico nelle donne vicino alla
menopausa o in menopausa

Ogni compressa contiene:

Spermidina tricloridrato	0.50 mg
Calcio pantotenato	9 mg
d-Biotina	0.150 mg
Isoflavoni di soja	40 mg
(genisteina e daidzeina)	
Boehmeria nipononivea	100 mg
Resveratrolo	0.05 mg
Zinco aminoacido chelato	7.5 mg
Rame aminoacido chelato	1.20 mg
Acido folico	0.30 mg
Cellulosa microcristallina	17.0 mg
Calcio fosfato bibasico biidrato	62.0 mg
Idrossipropilmetilcellulosa	80.0 mg
Magnesio stearato	7.90 mg
Biossido di silicio	1.70 mg

ESEMPIO 5

Integratore in compresse idoneo per la prevenzione
dell'alopecia androgenetica maschile e femminile.

Ogni compressa contiene:

Spermidina tricloridrato	0.50 mg
Calcio pantotenato	9 mg
d-Biotina	0.150 mg

Boehmeria nipononivea	100 mg
Quercetina	0.90 mg
Taurina	100 mg
Zinco aminoacido chelato	7.5 mg
Rame aminoacido chelato	1.20 mg
Acido folico	0.30 mg
Cellulosa microcristallina	90.0 mg
Calcio fosfato bibasico biidrato	80.0 mg
Idrossipropilmetilcellulosa	52.5 mg
Magnesio stearato	7.90 mg
Biossido di silicio	1.70 mg

ESEMPIO 6

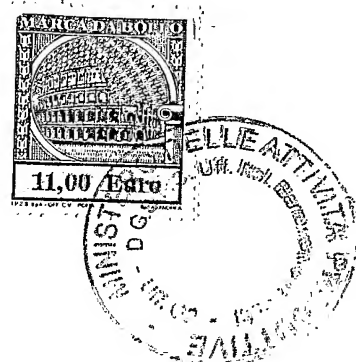
Composizione per uso topico a base di Boehmeria e antiossidanti isoprenoidi derivati (carotenoidi, tocoferolo, tocotrienoli, saponine).

Crema dermatologica per ridurre i danni dei bulbi piliferi e cutanei da esposizione ai raggi UV

La composizione comprende:

Boehmeria nipononivea	0.5 g
Spermidina tricloridrato	0.50 mg
Calcio pantotenato	9 mg
d-Biotina	0.150 mg
Ajuga reptans	5.0 mg
MACrogol cetosteraril etere	5.0 g
Isopropile miristato	4.0 g

Glicole propilenico	3.0 g
Glicerina	3.0 g
VAselina bianca	11.0 g
Alcool cetilstearilico	9.0 g
Metilene paraossibenzoato	0.2 g
Propile paraossibenzoato	0.02 g
EDTA tetrasodico	0.1 g
Acqua	64.18



ESEMPIO 7

Composizione utile nel defluvium telogenico maschile e femminile per uso topico a base di Boehmeria e flavonoidi (la famiglia dei flavonoidi comprende: flavonoli , quercetina e kaempferolo, - isoflavoni, genisteina e daidzeina - flavanoli, catechina , - flavanoni, naringenina e resveratrolo):

Spermidina tricloridrato	2.0 mg
Calcio pantotenato	30.0 mg
d-Biotina	0.30 mg
Boehmeria nipononivea	100 mg
Ajuga reptans	5.0 mg
Beta glucano	0.50 mg
Fitotocotrienoli	20 mg
Estratto semi pompelmo	30.0 mg
Disodium Edta	3.0 mg
Cremophor	30 mg

Parfum 6.0 mg
Acido citrico 1.5 mg
Alcool denaturato 350 mg
Acqua q.b. 10 mL

ESEMPIO 8

Composizione per uso topico a base di Boehmeria e antiossidanti della famiglia dei fenilpropanoidi (acido caffeico, idrossitirosolo acido clorogenico ajuga) particolarmente idonea per l'azione antiinfiammatoria nei casi di acne e seborrea:

Boehmeria nipononivea 0.5 g
Spermidina tricloridrato 2.0 mg
Calcio pantotenato 30.0 mg
d-Biotina 0.30 mg
Ajuga reptans 5.0 mg
Emulpharma XL 5.0 g
Labrafac CC 5.0 g
Vaselina bianca 2.0 g
MOD 3.0 g
Alcool cetilstearyllico 2.0 g
Profumo 0.20 g
Tocoferolo conc. 0.05 g
Euxil K300 0.6 g
Ciclometicone 0.05 g
Glicole propilenico 3.45 g

Glicerina	3.2 g
Ultrez 21	0.60 g
EDTA tetrasodico	0.10 g
AMP	0.45 g
Acqua	73.35 g

ESEMPIO 9

Composizione per l'applicazione locale in forma di
maschera estemporanea utile nei casi di ipertricosi

Boehmeria nipononivea	8 g
Ajuga reptans	5.0 mg
Spermidina tricloridrato	2.0 mg
Calcio pantotenato	30.0 mg
d-Biotina	0.30 mg
Isagel FM alginate	92 g

ESEMPIO 10

Composizione per uso topico a base di Boehmeria e an-
tiossidanti isoprenoidi derivati (carotenoidi, toco-
feroli tocotrienoli saponine)

Boehmeria nipononivea	0.5 g
Spermidina tricloridrato	2.0 mg
Calcio pantotenato	30.0 mg
Acqua	58.730%
Alcool denat	20.00%
Edta disodica	0.050%
Glicerina	2.00%

Betaina	0.500%
Pronalen	1.00%
Aristoflex	1.200%
Parsol MCX	5.00%
PATrsol 1789	3.00%
Eusolex	3.00%
Lymnates alba	q.b.
Butyrospermum parkii	q.b.
Trimethilsilylamodimeticone	q.b.
Rosmarinum officinalis	q.b.
Carotene	q.b.
Cyclopentaxiloxano	3.00%

ESEMPIO 11

Per la valutazione dell'efficacia dell'integratore dietetico a base di boehmeria nippononivea secondo l'esempio 3, i cui estratti hanno dimostrato attività anti-ossidante ed inibitoria dell'enzima 5-alfa re-dattasi, è stato effettuato uno studio in doppio cieco su soggetti affetti da *defluvium telogenico*.

MATERIALI e METODI

E' stato condotto un *trial* clinico in doppio cieco su 30 volontari sani di entrambi i sessi ed età compresa tra 18 e 60 anni, consenzienti a sottoporsi al trial clinico in doppio cieco, affetti da *defluvium telogenico* da almeno tre mesi dalla data della visita di

arruolamento.

I soggetti, omogenei per caratteristiche cliniche, sono stati suddivisi in tre gruppi (A,B,C), di 10 soggetti ciascuno, secondo una lista di randomizzazione precedentemente definita.

Al gruppo A sono state somministrate capsule contenenti solo boehmeria, al gruppo B l'integratore dell'esempio 3 in capsule *retard* ed al gruppo C capsule di placebo.

Il trattamento, della durata di due mesi, prevedeva l'assunzione di una capsula al giorno a colazione.

Ai tempi T_0 (reclutamento basale), T_1 (60 giorni, fine trattamento), per ogni soggetto sono stati valutati i seguenti parametri:

1. visita generale e dermatologica, al fine di evidenziare alterazioni clinicamente rilevabili dello stato generale di salute (importanti per l'inclusione o l'esclusione dallo studio, eventuali terapie farmacologiche concomitanti, ecc.), valutazione dermatologica per la definizione esatta della diagnosi tricologica e l'esclusione di eventuali patologie dermatologiche concomitanti non idonee all'inclusione nello studio clinico;
2. valutazione microscopica del bulbo e del fusto del capello per la determinazione della percentuale dei



bulbi in anagen e telogen e per la misurazione del diametro del fusto del capello;

3. *pull test*: valutazione della resistenza alla trazione dei fusti dei capelli, riportati poi secondo uno *score* definito come:

2 = scarsissima o scarsa resistenza alla trazione

1 = sufficiente resistenza alla trazione

0 = alta resistenza alla trazione

4. *wash test*: numero dei capelli persi durante il lavaggio, effettuato 2 volte alla settimana, mediante conta del numero dei capelli raccolti alla fine del lavaggio nel sanitario (media dei valori soggettivi per tutti i soggetti per ogni lavaggio), espresso in termini numerici;

5. analisi emato-chimiche: per accertare eventuali stati di carenza specifici cui attribuire o non attribuire il defluvium telogenico in ogni singolo soggetto. In particolare è parso utile escludere carenze specifiche di ferro ed oligoelementi quali zinco e magnesio, e valutare l'elettroforesi delle proteine ematiche per escludere forme specifiche di ipoproteinemia, e valutare l'eventuale aumento delle proteine ematiche dopo somministrazione del prodotto;

6. valutazione di eventuali effetti collaterali attribuibili alla somministrazione delle capsule conte-

nenti le tre specifiche preparazioni.

RISULTATI

Valutazione microscopica del fusto dei capelli

Il diametro del fusto dei capelli, dal T_0 al T_1 , è aumentato del 48.2 % nel gruppo A, del 51.8 % nei soggetti del gruppo B e 0,9 % nel gruppo C. Le modificazioni sono estremamente significative.

Tricrogramma

Anche se questo esame non rappresenta, da solo, il parametro in assoluto più indicativo per la valutazione della fase ciclica del bulbo dei capelli, è importante poter quantificare in modo sufficientemente preciso le percentuali delle diverse fasi cicliche del bulbo del capello.

L'analisi dei dati sulle modificazioni delle fasi anagen/telogen, in conseguenza del trattamento con i tre prodotti, sono riportati nelle figure.

Gli aumenti riscontrati della fase anagen erano:

- gruppo A: 16.8% al T_1 rispetto al T_0 ;
- gruppo B: 22.2% al T_1 rispetto al T_0 ;
- gruppo C: 7.65% al T_1 rispetto al T_0 .

Parallelamente il telogen è diminuito nel:

- gruppo A: 5.85% al T_1 rispetto a T_0 ;
- gruppo B: 26.4% al T_1 rispetto a T_0 ;
- gruppo C: 4.56% al T_1 rispetto a T_0 ;

Analisi ematochimiche

Non si sono verificate modificazione dei valori di riferimento ematochimico nei soggetti del gruppo C, mentre si è notato un lieve aumento delle proteine (albumina e alfa1) nel gruppo A nel 48% dei soggetti, e un lieve aumento della sideremia e della ferritina, dei globuli rossi e dell'emoglobina e dell'elettroforesi sieroproteica nel 53% dei soggetti del gruppo B.

Pull test

Nel gruppo C non si è modificato lo score del *pull test* mentre la resistenza alla trazione è aumentata del dell'88.5% al T_1 nel gruppo A, e del 89.4% al T_1 nel gruppo B.

Wash test

La caduta dei capelli, valutata obiettivamente e soggettivamente mediante conta del numero dei capelli raccolti nel sanitario dopo il lavaggio (media dei valori soggettivi nel totale dei soggetti per ogni lavaggio), è risultata diminuita, rispetto al T_0 nel:

- gruppo A: 57.2% al T_1 ;
- gruppo B: 65.7% al T_1 ;
- gruppo C: 0.5% al T_1 .

Effetti collaterali

Nel gruppo A tre soggetti (5%) hanno riferito modesta

pirosi dopo l'assunzione della capsula, fastidio risolto con l'assunzione durante il pasto principale.

Nel gruppo B un soggetto ha riferito accentuazione di una sintomatologia da colite spastica con episodi diarroici in seguito ad assunzione della capsula. Questo sintomo è regredito spontaneamente alla quattordicesima capsula e non ha comportato la sospensione del trattamento.

Nel gruppo C due soggetti hanno riferito modesta pirosi dopo assunzione della capsula, imputabile probabilmente all'involucro stesso della capsula. La somministrazione durante il pasto principale, anche in questo caso, ha risolto il sintomo indesiderato.

Nessun altro effetto collaterale è stato segnalato durante la sperimentazione.

OSSERVAZIONI

In qualsiasi tipo di alopecia, ma soprattutto nella forma di defluvium telogenico, il mantenimento della fase di anagen sia il modo più idoneo per risolvere questa forma di patologia tricologica.

Quindi, un trattamento ideale per la cura del defluvium telogenico dovrebbe mirare a controllare l'omeostasi cellulare e biochimico della papilla dermica e delle altre strutture del bulbo pilifero, e cercare di neutralizzare (o meglio ridurre) i vari



stimoli ossidativi in grado di innescare il passaggio dall'anagen al telogen del bulbo pilifero, controllando l'apoptosi cellulare.

Studi molto recenti hanno dimostrato come questo processo sia fondamentale anche nelle forme di alopecia androgenetica dove, quindi, il meccanismo enzimatico della 5- α -reduttasi e delle aromatasi non sarebbe l'unico responsabile della patologia.

I risultati ottenuti dallo studio in doppio cieco in seguito a somministrazione di capsule contenenti estratti di boehmeria da sola e capsule contenenti estratti di boehmeria e un pool di altre sostanze 'tricogene' dell'esempio 3, in confronto al placebo, hanno dimostrando un'azione sinergica dei vari componenti.

Nel gruppo A (capsule contenenti boehmeria) si nota un significativo aumento del valore di anagen e conseguente diminuzione del telogen. E' interessante notare che anche il catagen, ovviamente e contemporaneamente, tende a diminuire per un aumento della fase anagen.

Di conseguenza i capelli cadono meno (risultato del wash test e del pull test) ed aumenta il diametro del fusto per una ripresa della cheratinizzazione della papilla dermica.

Non si segnala una modificazione dei principali valori ematochimici, dal momento che la spermidina non modifica la sintesi di cellule ematiche né apporta oligoelementi. E' però apprezzabile un modesto aumento delle proteine dell'elettroforesi siero-proteica. Nel gruppo B (formula dell'integratore dell'esempio 3) avvengono le stesse modificazioni ottenute con la sola boehmeria, con un aumento di efficacia, dovuto probabilmente all'apporto di oligoelementi, vitamine e antiossidanti che migliorano in genere l'omeostasi della sintesi del capello.

Nel gruppo C non si hanno modificazioni della sintomatologia del *defluvium telogenico*. Nessun dato obiettivo e soggettivo mostra segni di miglioramento. Questo dato dimostra anche che la componente psicologica, nella gran parte di queste forme, non ricopre un'importanza particolarmente significativa.

E' interessante inoltre notare che il diametro del fusto dei capelli è aumentato del 42.2% nei soggetti del gruppo A, e soltanto del 49.8% nei soggetti del gruppo B. Questo dato è molto significativo perché dimostrerebbe come la boehmeria da sola sia necessaria e indispensabile nella stimolazione della sintesi proteica a livello della matrice cellulare, e quindi della crescita del fusto dei capelli. Le altre so-

stanze contenute nelle capsule somministrate al gruppo B non hanno determinato una modificazione significativa della sintesi del fusto.

Il *Wash test* e il *Pull test* sono un sintomo più specifico della caduta dei capelli, e quindi della progressione del defluvium telogenico. Nel gruppo A, al T₁ il numero dei capelli persi con il lavaggio era diminuito del 57.2%. Nel gruppo B, al T₁ il numero dei capelli era diminuito addirittura del 65.7 %.

In modo coerente con la valutazione precedente, in questo caso tutti gli altri micronutrienti apportati con la formulazione finale del nuovo integratore ha migliorato la situazione patologica del defluvium telogenico, a conferma del fatto che l'azione ossidativa e l'apporto di oligoelementi e vitamine contribuisce ad aumentare l'efficacia. In particolare i valori della resistenza alla trazione dei fusti dei capelli migliorano più velocemente nel gruppo B rispetto al gruppo A.

Il tricogramma indica le variazioni percentuali delle fasi del ciclo del capello: secondo i parametri della letteratura, i valori normali del tricogramma umano mostrano circa l'79% dei bulbi in fase di anagen, l'1% in fase di catagen e il 20% in fase di telogen. Nuovi studi sembrano indicare la presenza di

un'ulteriore fase biologica nel ciclo del capello, quella di **exogen**, successiva al telogen, momento in cui il fusto del capello cade. Questa fase, morfologicamente diversa dal telogen, sarebbe quella fisiologica del distacco del fusto dai vari sistemi di ancoraggio dal derma, e della sua conseguente caduta. Secondo queste teorie sempre più accreditate la caduta in fase telogen sarebbe un distacco precoce, e quindi una fase patologica di caduta dei capelli.

La valutazione del tricogramma per questo studio clinico è stata eseguita tenendo conto delle diversità morfologiche tra il telogen e l'exogen: solo il 3.5% dei bulbi circa nel totale di tutti i campioni poteva essere classificato come exogen al T₀.

L'esame dei dati mostra che le capsule contenenti i principi attivi (gruppo A e gruppo B) sono state in grado di aumentare il numero dei bulbi in fase anagen e, quindi di ridurre il telogen, con conseguente miglioramento della sintomatologia clinica.

La valutazione microscopica di un campione significativo di capelli raccolti con il wash test al T₁ ha evidenziato che nel:

- gruppo A: il 33% era in fase di exogen (il 58% in telogen, il 9% in catagen);
- gruppo B: il 46% era in exogen (il 51% in telogen,



il 3% in catagen);

- gruppo C: solo il 3 % era in exogen (il 81% in telogen, il 16% in catagen).

Questo ulteriore dato, non previsto dal protocollo approvato perché, a quel momento, la fase exogen non era ancora stata descritta in modo standardizzato, è altamente significativo: i capelli caduti al termine dello studio si trovavano in fase diversa nei tre gruppi, con netta predominanza della fase telogen nel gruppo placebo, ma con numero significativo di bulbi in exogen (cioè in una fase più 'fisiologica' di caduta) nei due gruppi che avevano assunto i prodotti attivi.

La mancanza di effetti collaterali, sicuramente ascrivibili all'assunzione dei prodotti, permettono di concludere che le capsule contenenti i prodotti attivi sono sicure e a basso rischio di effetti indesiderati.

Lo studio clinico in doppio cieco per la valutazione dell'efficacia di un integratore dietetico, a base di sola boehmeria e di boehmeria in associazione con altri principi nutritivi, secondo l'ESEMPIO 3 nel controllo del defluvium telogenico, in confronto al placebo, ha dimostrato che la somministrazione di boehmeria sia da sola che, soprattutto, aggiunta ad al-

tre sostanze attive come nell'esempio 3 (azione sinergica), è stata in grado di ridurre i sintomi clinici ed i valori strumentali riferibili al defluvium telogenico. La differenza statistica dei dati ottenuti rispetto al gruppo placebo è significativa dal momento che il placebo non ha dato modificazione dei sintomi clinico-strumentali.

Dallo studio su volontari sani non sono peraltro emersi effetti collaterali attribuibili ai prodotti sperimentati.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

/CA

RIVENDICAZIONI

1. Composizione per regolare il trofismo dei follicoli e/o la produzione cutanea di sebo, comprendente un'associazione sinergica di

i) un estratto di origine vegetale che inibisce l'enzima 5- α -reduttasi, con

ii) almeno un composto che agisce a livello delle strutture epiteliali,

caratterizzata dal fatto che detto estratto di origine vegetale i) è un estratto da *Boehmeria Nippononi-vea* e detto composto che agisce a livello delle strutture epiteliali ii) è scelto tra composti donatori di zolfo, composti antiossidanti, e loro miscele.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detti composti donatori di zolfo sono scelti tra aminoacidi solforati, metilsulfonilmetano e loro miscele.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto aminoacido solforato è cistina, cisteina o metionina.

4. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detti composti antiossidanti sono scelti tra composti fenilpropanoidi, flavonoidi, isoprenoidi derivati e loro miscele.

5. Composizione secondo la rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto che detti fenilpropanoidi sono scelti tra acido caffeico, idrossitirosolo, acido clorogenico, teupolioside A, teupolioside B, ajuga reptans e loro miscele.

6. Composizione secondo al rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto che detti flavonoidi sono scelti tra i flavanoli quercetina, Kaempferolo, tra gli isoflavoni genisteina e daidzeina, tra i flavanoli catechina, o i flavanoni naringenina e resveratrolo e loro miscele.

7. Composizione secondo al rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto che detti isoprenoidi derivati sono scelti tra carotenoidi, tocoferoli, tocotrienoli, saponine e loro miscele.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni 1-7, caratterizzata dal fatto di essere idonea per l'applicazione topica.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8 per l'uso nella prevenzione o nel trattamento dell'alopecia androgenetica e/o del defluvium telogenico.

10. Composizione secondo la rivendicazione 8 per l'uso nella prevenzione o nel trattamento dell'acne e o della seborrea.

11. Composizione secondo la rivendicazione 8 per



l'uso nella prevenzione o nel trattamento dell'ipertricosi e/o dell'irsutismo.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni 1-7, caratterizzata dal fatto di essere idonea per la somministrazione orale.

13. Integratore alimentare caratterizzato dal fatto di comprendere una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 per l'uso nella prevenzione o nel trattamento del defluvium telogenico.

14. Integratore alimentare caratterizzato dal fatto di comprendere una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 per l'uso nella prevenzione o nel trattamento dell'alopecia androgenetica.

15. Integratore alimentare caratterizzato dal fatto di comprendere una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 per l'uso nella prevenzione o nel trattamento dell'acne e o della seborrea.

16. Integratore alimentare caratterizzato dal fatto di comprendere una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 per l'uso nella prevenzione o nel trattamento dell'ipertricosi e o dell'irsutismo.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

/CA

I MANDATARI

(firma)

(per sé o per gli altri)